

## الادمان "ADDICTION", إسرار العقاقير "ABUSE OF DRUGS"

### الاعتماد الدوائي "PHARMACO-DEPENDENCE"

#### المهلوسات "hallucinogene"

أ. د علا مصطفى

#### 1- القنب الهندي (Cannabis sativa)

يفرز نبات القنب الهندي مادة صمغية (رانتج) تتواجد بكثرة في الأوراق و القمم المزهرة. إن هذا الرانتج غني بالمواد الفعالة نفسياً أهمها التريبنوفينولات و أهم أفرادها  $\sigma$ -9 Transtetrahydrocannabinol (THC) و هو المركب الفعال في هذه المادة.

#### 1-1 أشكال التعاطي

من الأشكال السرفية الشائعة عالمياً و هي اسماء تختلف حسب القسم المستعمل من النبات مع العلم ان سعره و قيمته السرفية تزداد بارتفاع نسبة القمم المزهرة في المزيج:

- الماريجوانا (marijuana) و هي مزيج من الاوراق و الأزهار و الجذوع (العشبة) المجففة و المطحونة. تأخذ أسماء مختلفة حسب بلد التصنيع فهي ال kif في المغرب و ال takroui في تونس. إن نسبة احتواء الماريجوانا على ال THC تتراوح بين 0.5-11% حسب طرق الزراعة و التحضير.

يتم تعاطيه تدخيناً إما مع التبغ او لوحده بشكل سيجارة (joint) أو باستخدام غليون مخصص لهذا الاستعمال (chillum). في لفافة الماريجوانا المعدة للتدخين الحاوية على 500-1000 مغ من النبات, يشكل ال THC 1-2% منها (5-20 مغ). يتم تخرب 50% من ال THC نتيجة التحلل الحراري الناجم عن التدخين و لا تمتص إلا نصف الكمية (2.5 مغ).

- الحشيش (Hachisch أو shit) هي بودرة صفراء أو بنية اللون ناجمة عن طحن الأوراق و القمم الزهرية يتم ضغطها للحصول على كتلة صلبة تأخذ شكل الأصبع (يجب 45-70 كغ من العشبة لتصنيع 1 كغ من الحشيش). تتراوح نسبة ال THC بين 10-25% حسب التصنيع. يتم تعاطيه تدخيناً بمزجه مع التبغ أو باستخدام النرجيلة كما يمكن تناوله مع الطعام حيث يتم إضافته إلى الحلويات.

## 1-2 السمية:

يولد ال THC نوع خاص من السكر (السكر الحشيشي) والذي يتميز فيه عدة أطوار:

- طور الانسراح والسعادة مع شعور بالرضى الجسدي والنفسي
- طور الارتقاء بالحواس حيث تزداد فيه حدة الحواس (حدة البصر والسمع وحاسة التذوق والشم) ويصبح الشخص كأنه في حلم (نصف غيبوبة) ويفقد التوجه في المكان والزمان.
- طور الكيف حيث ينتاب المتعاطي شعور بالراحة والسكينة وينتهي بالنعاس الهادئ.

إن الاستعمال المديد للقنب بكافة أشكاله لا يسبب اعتماد جسدي حيث الاعتماد عليها نفسي فقط ولا تسبب أي أعراض في حالة الحرمان منها ولكنه يؤثر على الحياة الاجتماعية لمن يتعاطاها فتظهر عليه أحياناً شخصية عدوانية نزقة. من الأعراض الشائعة التي يعاني منها المدمن المزمن التهاب الملتحمة، قلة الانتباه و فقدان الذاكرة لبعض الأحداث و تطراً عليه حالة من الخنوع و عدم المقاومة.

إن الماريجوانا والحشيش هما أقل المواد المراقبة خطورة (مركبات سرفية ناعمة) و نادراً ماتؤدي فرط الجرعة إلى الموت. إن آلية تأثير ال THC معقدة وتمتاز عن غيرها من المواد المؤثرة على ال CNS بأنها لا تمر بمرحلة الانحطاط (Crash) حيث يشعر المتعاطي بالراحة أكثر من الانحطاط (حالة الكيف) تليه حلة نعاس هادئ.

## 1-3 آلية التسمم THC (Mechanism of action)

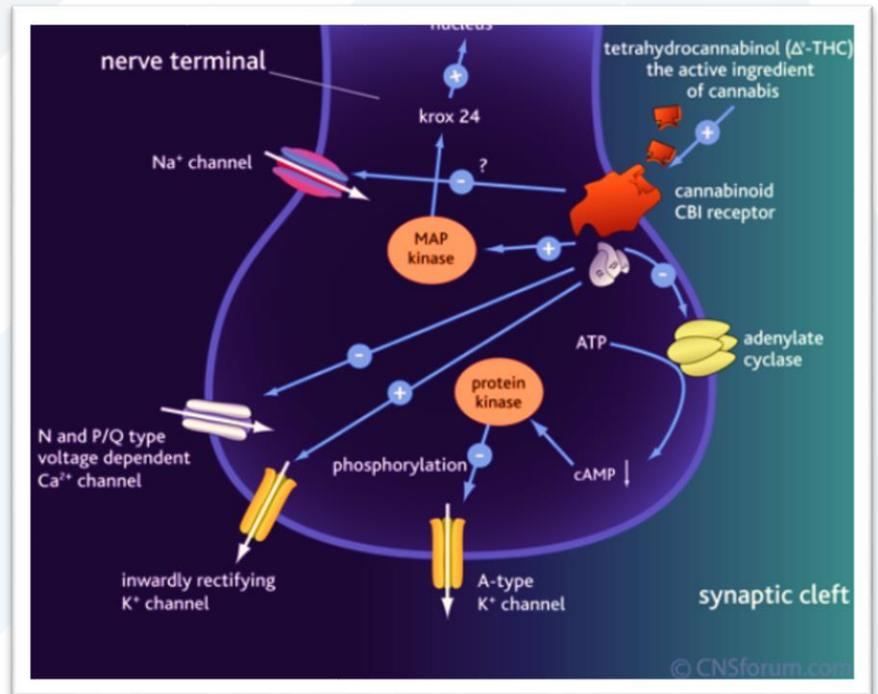
تتواجد مركبات كيميائية داخلية المنشأ تعمل كوسائط عصبية و تسمى بالكابابينولات الداخلية كال anandamide.. تؤثر الكابابينولات الداخلية على مناطق الدماغ المسؤولة عن المتعة، الذاكرة، التفكير، التركيز، الحركة، التنسيق الحسي الحركي و الإدراك الحسي و الزماني. يلعب النقل العصبي المعتمد على هذه النواقل العصبية cannabinoid neurotransmitter ، والمعروف باسم نظام endocannabinoid ، دوراً مهماً في الأداء الطبيعي للجهاز العصبي ، و التداخل في عمله يتسبب في الشذوذ في ذلك الأداء.

يتشابه التركيب الكيميائي لل THC مع تلك الكابابينولات الداخلية مما يجعل THC قادر على الارتباط بمستقبلات القنب (cannabinoid receptors (CB1)) المتواجدة على الخلايا العصبية في مناطق الدماغ هذه وتنشيطها، مما يعطل الوظائف العقلية والبدنية المختلفة ويسبب التأثيرات الموصوفة سابقاً (تأثيرات الحشيش). تعود التأثيرات الفعالة نفسياً لل THC نتيجة

فعله الشاد جزئيا لمستقبلات القنب CB1, والذي يؤدي إلى انخفاض في تركيز cAMP من خلال تثبيط ال adenylylate cyclase . يعمل THC على معاكسة الشادات الداخلية للمستقبلات التي تمتلك فعالية أكبر على المستقبل.

*The primary psychoactive ingredient in cannabis,  $\Delta 9$  tetrahydrocannabinol ( $\Delta 9$  -THC), affects the brain mainly by activating a specific cannabinoid receptor, CB 1 . CB 1 receptors are expressed at high levels in many brain regions, and they are primarily located on presynaptic terminals.*

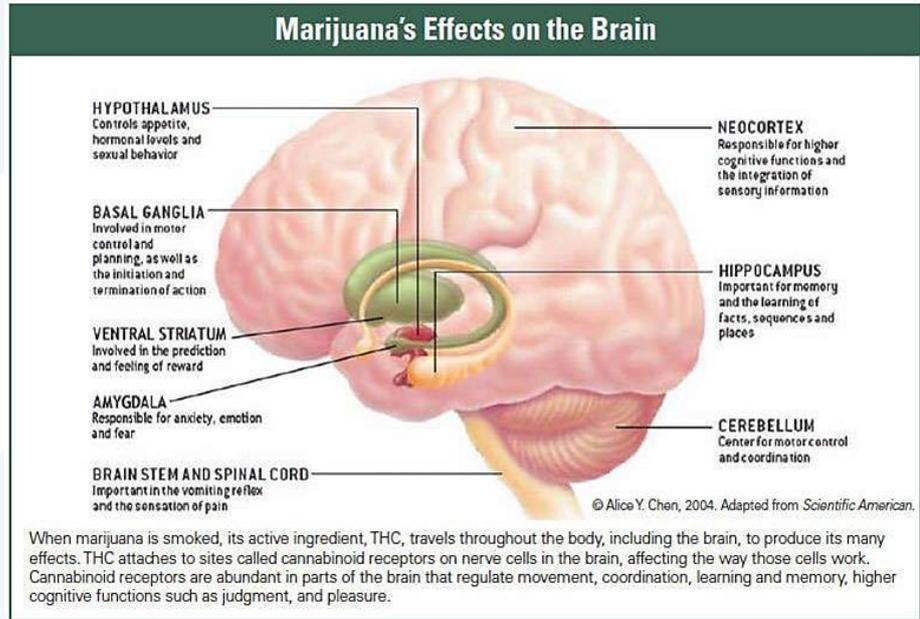
Cannabinoids may affect memory, cognition, and pain perception by this mechanism



THC هو جزيء محبة للدهون وقد يرتبط بشكل غير انتقائي بمناطق مختلفة في الدماغ والجسم ، مثل الأنسجة الدهنية (الدهون).

مناطق الدماغ التي يؤثر عليها ال THC:

- قادر على تغيير عمل orbitofrontal cortex , hippocampus ، وهي مناطق من الدماغ تمكن الشخص من تكوين ذكريات جديدة وتحويل تركيزه. نتيجة لذلك، يؤدي استخدام القنب إلى ضعف التفكير ويتداخل مع قدرة الشخص على التعلم وأداء المهام التي تتطلب درجة عالية من التركيز.
- يعطل THC أيضًا عمل المخيخ cerebellum والعقد القاعدية basal ganglia، ومناطق الدماغ التي تنظم التوازن والوضعية والتنسيق وزمن الارتكاس. هذا هو السبب في أن الأشخاص الذين استخدموا القنب لا يتمكنون من القيادة بأمان وقد يواجهون مشاكل في ممارسة الرياضة أو الانخراط في أنشطة بدنية أخرى.
- يعمل THC، من خلال مستقبلات القنب، أيضًا على تنشيط نظام المكافأة reward system في الدماغ. تحفز THC الخلايا العصبية في نظام المكافأة لإطلاق الدوبامين بمستويات أعلى من المعتاد في الاستجابة للمنبهات الطبيعية. هذا الفيضان من الدوبامين يساهم في زيادة المتعة التي يسعى إليها أولئك الذين يستخدمون القنب الهندي.



#### 1-4 الحركية السمية للـ THC (Toxicokinetic)

الامتصاص (Absorption): يختلف الامتصاص تبعاً لطرق التعاطي :

التدخين: **Smoking:**

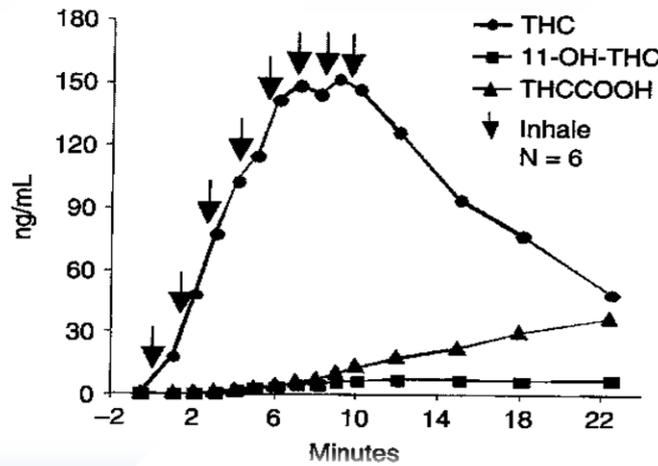
*the principal route of cannabis administration, provides a rapid and efficient method of drug delivery from the lungs to the brain, contributing to its abuse potential. Intense pleasurable and*

*strongly reinforcing effects may be produced because of almost immediate drug exposure to the central nervous system.*

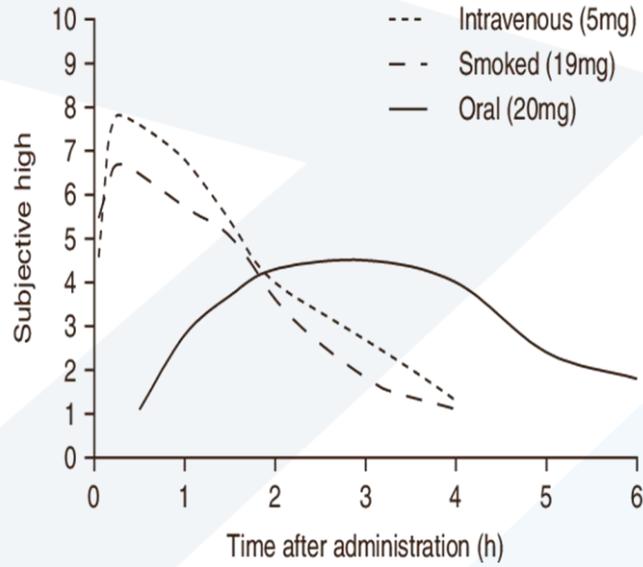
بعد تعاطي ال THC عن طريق التدخين (الاستنشاق)، يمكن الكشف عن هذا المركب في الدم (البلازما) خلال الثواني التي تتبع عملية الاستنشاق و يصل الى أعلى معدل بلاسمي له خلال 3-10 دقيقة (من بعد بدء التدخين).

يتم تخرب 30% من ال THC بعملية التحلل الحراري (pyrolysis) اثناء التدخين و ينتشر جزء منه في الهواء . يصل فقط 20% من ال THC المتواجد في الدخان المستنشق إلى مجرى الدم (التوافر الحيوي). يتواجد ال THC في الدم بعد الاستنشاق بتراكيز اعلى بكثير من مستقلباتها.

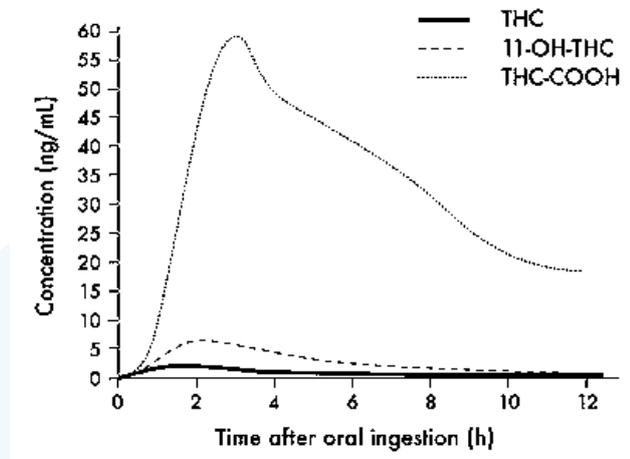
يختلف التوافر الحيوي بحسب عمق استنشاق السجارة و المدة التي يدوم فيها النفخ للدخان, اضافة لنوع المدخنين حيث يزداد التوفر الحيوي لدى مدخني الحشيش المزمنين.



لدى تناول العقار فمويًا يكون الامتصاص الى الدم ابطأ مقارنة مع الاستنشاق (إن تناول أغذية غنية بالليبيدات تسرع من امتصاصه ) و يصل الى اعلى معدل بلاسمي له خلال 1-3 ساعات. يعود التوافر الحيوي الفموي منخفض (4-12%) الى الاستقلاب الذي يتعرض له المركب اثناء المرور الكبدي الاول.

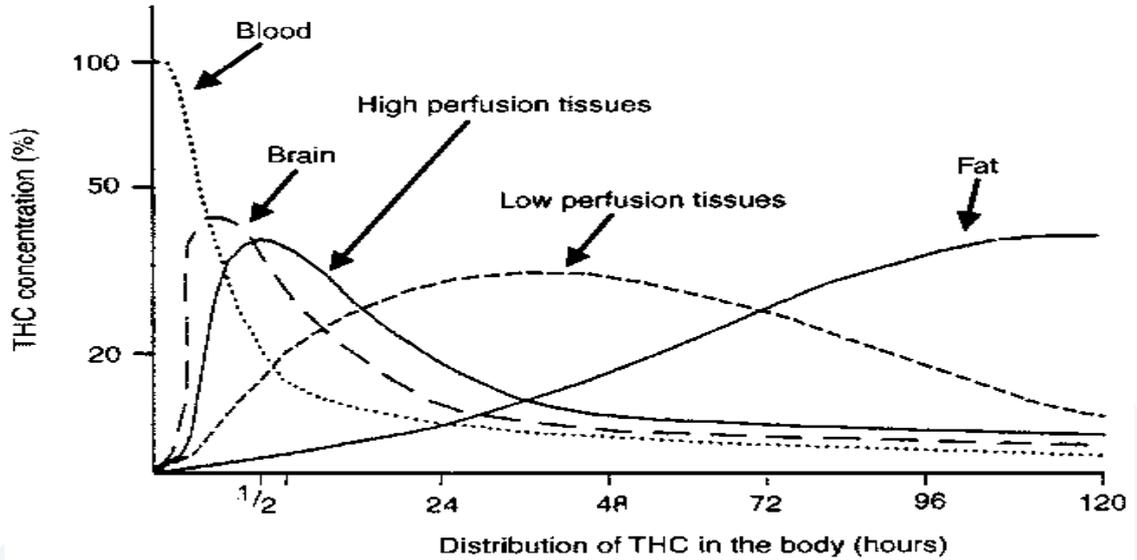


بعد تناول الحشيش فمويا و نتيجة لتعرضه للمرور الكبدي الأول يكون مستقلب مادته الفعالة (THC)  $\text{THC-COOH}$  هو المتواجد بالنسبة الأكبر في الدم في حين تكون تراكيز ال THC بالحدود الدنيا.



Several factors may account for the low oral bioavailability of 4 to 20% (as compared to intravenous drug administration) including

- variable absorption,
- degradation of drug in the stomach,
- significant first-pass metabolism to active 11-OH-THC and inactive metabolites in the liver.

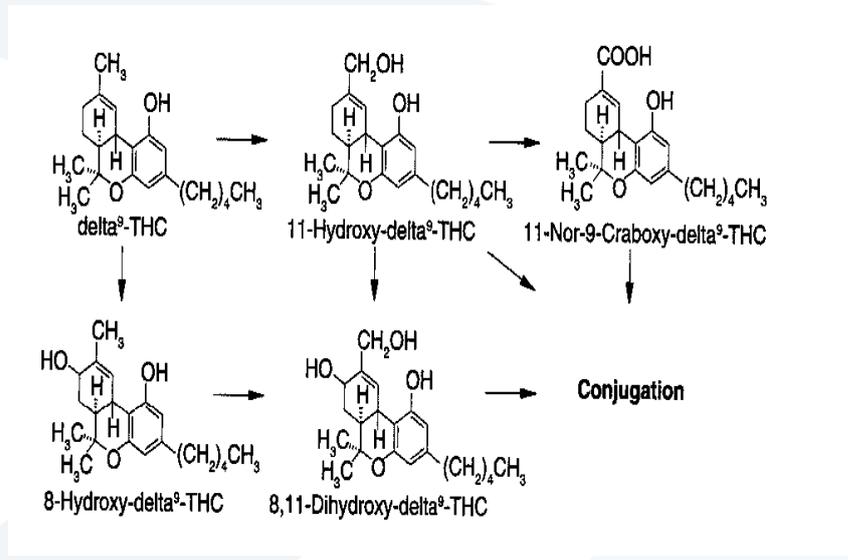


تتوزع 90% من الـ THC المتواجد في الدم في البلازما في حين تتواجد الـ 10% المتبقية في الكريات الحمراء. مما يتوجب الأخذ بعين الاعتبار لدى إجراء تفسير نتائج تحاليل الدم ان التراكيز البلازمية للـ THC تعادل مرتين التراكيز المأخوذة من الدم الكامل بسبب عامل التوزيع المنخفض للـ THC في الكريات الحمراء. يجتاز الـ THC كل الانسجة الغنية بالأوعية الدموية (يتناقص تركيزه البلازمي بسرعة) و يتراكم في الأنسجة الشحمية و التي تشكل مكان التخزين الرئيسية للـ THC و الطويل الأمد (نسبة تركيز الـ THC بين الدسم و البلازما هي  $1/10^4$ ). كما أنه يتثبت في الكبد و الرئة و الطحال ولكن لا يصل الا 1% من الجرعة المعطاة إلى الدماغ.

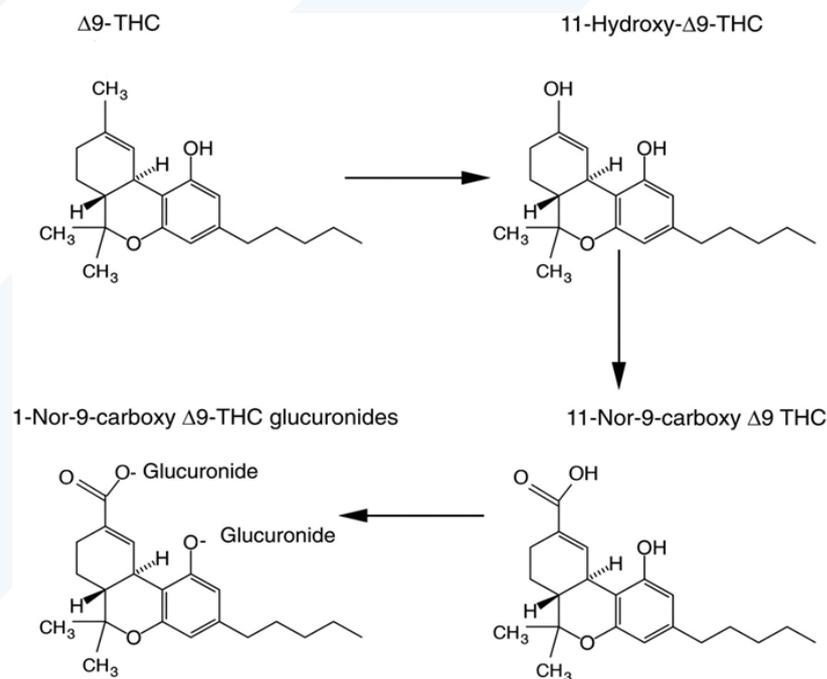
#### الاستقلاب (Metabolism):

The primary metabolic routes and metabolites of THC included hydroxylation of THC at C9 by the hepatic cytochrome P450 enzyme system to produce the equipotent metabolite 11-OH-THC

Cytochrome P450 are involved in the oxidation of THC HO. More than 100 THC metabolites, including di- and tri-hydroxy compounds, ketones, aldehydes, and carboxylic acids, have been identified.



يستقلب ال THC بسرعة في العضوية حيث يخضع في الكبد لتفاعل hydroxylation ليعطي مركبات فعالة نفسياً و أهمها 11-hydroxy THC (11-OH-THC) ولكن هذا المركب نصف عمره الحيوي قصير حيث لا يلبث أن يتحول إلى 11-Nor-9-carboxy THC (11-COOH-THC) وهو المستقلب الرئيسي الغير فعال يقترن مع حمض الغلوكورونيك.



الاطراح (Elimination):

*Within 5 days, in total of 80 to 90% of a THC dose is excreted, mostly as hydroxylated and carboxylated metabolite.*

*More than 65% is excreted in the feces, with approximately 20% eliminated in the urine.*

*Numerous acidic metabolites are found in the urine; many are conjugated with glucuronic acid to increase water solubility.*

*The primal urinary metabolite is the acid-linked THCCOOH glucuronide conjugate, while 11-OH-THC predominates in the feces*

إن إطراح ال THC بطيء جداً حيث. يبلغ نصف العمر الإطراحي لل THC 8 أيام و يحتاج إلى 2-3 أشهر لكي يتم إطراحه بشكل كامل ( إطراح ال THC المثبتة في الأنسجة). يتم طرح معظم الكمية المأخوذة (80% الى 90%) و يكون اغلب الكمية المطروحة بشكل مستقلبات. اكثر من 65% يتم طرحها عن طريق الصفراء (البراز) و 20% عن طريق البول. المستقلب الرئيسي المتواجد البول (65%) هو المشتق الغلوكوروني ل (11-COOH-THC) في حين يكون الشكل الغير المرتبط للمستقلب الكربوكسيلي متدني التراكيز . بالمقابل ان المشتق الرئيسي المتواجد في البراز هو المستقلب الهيدروكسيلي . مع الاشارة أن ال THC (unchanged drug) يطرح في البول بكميات قليلة جداً و ذلك بسبب انحلاليته العالية بالدم التي تجعله يعاد امتصاصه عبر الأنابيب الكلوية.

إن حجم التوزع الكبير لل THC و تراكمه في الانسجة و اطراحه البطيء يفسر لماذا آثاره تدوم لفترة طويلة (Flash Back) حيث يظهر على الشخص أعراض , كان قد أصيب بها سابقاً لدى لحظة التعاطي, من دون أي استهلاك جديد للعقار .

### 5-1 تفسير نتائج التحليل: Interpretation of THC concentration

✓ في البول

المشكلة الرئيسية التي تواجه السمي المخبري لدى تحليل ال THC و مستقلباته هي عدم ثبات هذه المركبات في البول:

- تعرض مجموعة الفينول لعملية أكسدة و تتحول إلى كوينون.
- تحرر المستقلب الكربوكسيلي لل THC من شكله الغلوكوروني.
- خضوع THC-COOH لعملية نزع الكربوكسيل

تلعب شروط حفظ العينة دوراً رئيسياً في الحفاظ على ثبات هذه المركبات:

- درجة الحرارة:
  - في حال تم الحفظ بالدرجة 20° لمدة 10 أيام يطرأ انخفاض في تراكيز تلك المركبات بنسبة 22.4%
  - في حال تم الحفظ بالدرجة +4° لمدة 4 أسابيع يطرأ انخفاض في التراكيز بنسبة 8%
  - في حال تم الحفظ بالدرجة -15° لمدة سنة يطرأ انخفاض في التراكيز بنسبة 19.6%
- إذن إن تجميد العينات بدرجة -15° تعتبر درجة الحرارة المثالية للحفاظ على ثبات الـ THC ومشتقاته
- تحميص العينة بجعل الـ PH=5 يلعب دور في ثبات الـ THC-COOH ولكن لا يمنع تحرره من مشتقه الغلوكوروني بشكل كامل.
- من العوامل الأخرى التي يمكن أن تؤثر على التراكيز و الكشف عن THC و مستقبلاته في البول:
  - تواتر تعاطي العقار (مستمر أو منقطع)
  - وقت جمع العينة
  - محتوى الجسم من الدهون
  - درجة تمدد البول
- تقدر نافذة الكشف عن الـ THC-COOH في البول من عدة أيام إلى أسابيع أو أشهر، فبالتالي من الصعب تحديد وقت التعاطي (حديث أو منذ وقت طويل) من خلال تحديد تراكيزه في البول حيث يمكن أن تكون نتائج التحليل البولي إيجابية في الوقت الذي يكون فيه تحليل الدم سلبياً.
- تمت دراسات حديثة حول تحديد تراكيز الـ THC و مستقبلاته في عينات البول كمحاولة لتحديد وقت آخر مرة تم فيها التعاطي و كانت الخلاصة المستقاة من هذه الدراسات:
  - إن تواجد الـ THC في البول بتركيز اعلى من 1.5 ng/ml هو دليل على تعاطي الـ cannabis خلال مدة 8 ساعات (دليل على أن التعاطي قد تم حديثاً).
  - كما بينت أنه من غير الممكن تحديد وقت التعاطي من خلال معايرة الـ THC-COOH .
  - لايتواجد الـ THC-COOH إلا بشكله الغلوكوروني في عينات البول خلال الـ 8 ساعات الأولى بعد التدخين في حين يتواجد الشكل الغير مقترن (الحر) فقط في بول الأشخاص الذين يتعاطون الـ Cannabis بشكل منتظم (وجوده دليل على الاستهلاك السرفي المزمّن).
  - لا يمكن إقامة أي علاقة بين تراكيز الـ THC و مستقبلاته في البول و بين تأثيرها على الأداء الحركي النفسي للشخص.

## ✓ الدم و البلاسما

• تم اقتراح استخدام التراكيز البلاسمية ل THC و النسبة بين تراكيز المستقبلات و تركيز ال THC في البلاسما (THC-) COOH/THC كمؤشرات للاستهلاك الحديث لل Cannabis. بينت الدراسات التي أجريت للربط بين التراكيز البلاسمية لل THC مع الوقت المنقضي على تناول العقار أنه من الممكن الاستناد على التراكيز البلاسمية لل THC لتوقع الزمن الذي مضى على التعاطي من قبل الاشخاص الذين يتناولون العقار بشكل منتظم أو بشكل عرضي. إن التقييم للزمن يكون دقيقاً و ذلك في حال كان التعاطي عن طريق التدخين فقط أما في حال كان الاعطاء فمويماً فإن النتائج تكون أقل دقة.

فيما يتعلق بحساب النسبة THC-COOH/THC في البلاسما فهي تحدد بدقة زمن الاستهلاك من قبل الاشخاص الغير منتظمين على العقار سواء كان التعاطي تدخيناً أو فمويماً. إلا أنها أقل دقة من الطريقة السابقة فيما يتعلق بالمدخنين المنتظمين على العقار.

باختصار إن هذه الطرق ينقصها الدقة و لا تعطي معلومات كاملة.

## • (Cannabis influence factor) CIF

$$CIF = \frac{\frac{THC [ng/mL] + 11-OH-THC [ng/mL]}{314.5} + \frac{330.5}{THC-COOH [ng/mL] \times 0.01}}{344.5}$$

تم مقارنة تراكيز ال THC و قيم ال CIF مع نسبة الحوادث المرورية الحاصلة تحت تاثير ال cannabis و ذلك في مئات من الحالات: أظهرت الكثير من الحالات، التي تم فيها توثيق أعراض حادة للعقار، قيم منخفضة في ال THC و عالية في ال CIF. أما في الحالات التي لم يلاحظ فيها أي أعراض فقد تم تسجيل ارتفاع في ال THC و انخفاض في ال CIF. عليه تم اعتماد ال CIF كاستراتيجية اضافية للتفسير في العديد من الحالات الجنائية فعلى سبيل المثال إذا كان للشخص دور في التسبب بحادث مروري، يتم حساب ال CIF في حال كان  $CIF > 10$  فهذا دليل على أن الشخص غير مؤهل لقيادة السيارة بسبب التعاطي السرفي لل Cannabis ويخضع عندها للمسائلة القانونية.

إن القيم المرتفعة لل CIF هو مؤشر على الاستهلاك السرفي الحديث للعقار.

• يمكن تحديد نوع الاستخدام السرفي لل Cannabis (منتظم أو عرضي) من خلال قياس تراكيز ال THC-COOH في البلاسما.

أوضحت دراسات أجريت على أشخاص يتعاطون العقار بشكل منتظم أن تركيز الـ THC-COOH في البلازما يقدر بـ 150 ng/ml بعد عدة ساعات من آخر تعاطي و أن نصف عمره الحيوي هو 6 أيام. وبالتالي يكون تركيزه البلازمي مقدر بـ 75 ng/ml خلال 8 أيام. في الاختبارات الروتينية (لتقييم إذا كان الشخص مؤهل لقيادة السيارة على سبيل المثال) يتم سحب عينة الدم كل 8 أيام و عليه في حال كان التركيز البلازمي للـ THC-COOH يساوي أو أكبر من 75 ng/ml فهذا دليل على أن الشخص يدخل العقار بصورة منتظمة (الشخص غير مؤهل للقيادة).

✓ الشعر

إن معدل دخول الـ THC و الـ THC-COOH إلى الشعر (ICR: incorporation rate) ضئيل جداً (أقل من الكوكائين بـ 3600 مرة) و ارتباطهما مع الميلانين ضعيف مما يفسر تواجدهما في الشعر بتركيز صغيرة جداً. لا يعد تحليل الشعر تقنية حساسة و دقيقة للكشف عن وجود الـ THC (على خلاف باقي العقاقير الغير مشروعة) حيث في حالات كثيرة تعطي نتائج سلبية في حين يكون تحليل البول ايجابي. علاوة على إمكانية تلوث الشعر بدخان الـ cannabis مما قد يؤدي إلى إيجابية كاذبة. لا يحتوي دخان الحشيش و الماريجوانا على الـ THC-COOH وبالتالي تواجدهم هذا الأخير في الشعر ينفي فكرة التلوث و لكن التراكيز التي يتواجد فيها ضئيلة جداً تقع في مجال من 1-10 pg/mg. إن الكشف عن هذه التراكيز الضئيلة يتطلب تقنيات عالية الدقة و الحساسية مثل (GC/MS/MS).

انتهت المحاضرة